

銜接性試驗評估審查現況



衛生署 藥政處
張連成 副審查員
2009.5.5

2009/5/5

1

大綱

- ✓背景說明
- ✓銜接性試驗案件審查概況
- ✓銜接性試驗評估之辦理方式
- ✓申請銜接性試驗評估須檢附資料
- ✓執行銜接性試驗評估之考量重點
- ✓銜接性試驗制度修訂現況
- ✓不准免除銜接性試驗案之原因分析
- ✓建議事項

2009/5/5

2

背景—七七公告

- ✓ 藥事法及醫療法
- ✓ 中美貿易諮商議定書及中美智慧財產權諮商會議結論
- ✓ 新藥查驗登記，另應檢附國內臨床試驗報告

2009/5/5

3

國內臨床試驗轉型--雙十二公告

89.12.12衛署藥字第0890035812號公告

主旨：為健全新藥安全制度，鼓勵藥品之研究發展，保障醫藥品之創新，減少新藥研發資源浪費及提昇國內臨床試驗水準，修訂八十二年七七公告有關新藥安全監視制度。

檢送資料：查驗登記前、同時、後，檢送藥品完整臨床試驗數據 complete clinical data package, CCDP，其中宜含亞洲人種資料，申請銜接性試驗評估。

- 修正銜接性試驗評估案申請時間【92.6.10公告、95.3.29公告】
- 修正銜接性試驗檢送完整臨床試驗數據【92.1.14公告】

評估及審核標準：參考國際醫藥法規協會(ICH) E5 準則
(Guidance - Ethic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data)

2009/5/5

4

銜接性試驗之定義

- 根據國際醫藥法規協會 (ICH) E5 Guidance-
Ethnic factors in the acceptability of foreign
clinical data
- 銜接性試驗(Bridging Study)為可提供與國人相
關之藥動\藥效學或療效、安全、用法用量等
臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至
本國相關族群之試驗

2009/5/5

5

Purpose of ICH E-5

- "To facilitate the registration of medicines among
ICH regions – US/EU/Japan..." (now expanded to
other countries)
- "To provide guidance on regulatory and development
strategies ..."
- Extrapolate foreign clinical data and evaluate
influence of ethnic factors
- Minimize duplication of clinical studies
- Supply medicine expeditiously to patients

2009/5/5

6

我國推動銜接性試驗之目的

- 使國外臨床數據符合我國法規標準
- 避免重覆進行臨床評估，造成新藥上市時間延誤及不必要的研發資源浪費
- 考量族群(內因性或外因性)差異可能影響藥品的安全、療效、用法或用量
- 保障民眾用藥安全

2009/5/5

7

臨床試驗轉型前後比較

七七公告

申請新藥查驗登記需執行國內臨床試驗。

- 缺點：— 受試者四十人，不易得到具有臨床或統計意義之結果。
常為重複國外已執行過之臨床試驗計畫，而非針對國內情形設計之試驗計畫書。

雙十二公告 (銜接性試驗)

- 優點：— 執行有意義之臨床試驗，根據疾病、種族等的不同，可依試驗結果調整適用於國人之使用劑量。
避免臨床試驗重複執行。

2009/5/5

8

BSE各年度完成案件數

年度	輸入藥品		總完成件數
	准予 免除案件	補件與 不准免除	
90	11	7	18
91	25	3	28
92	20	12	32
93	27	23	44
94	18	23	41
95	45	26	71
96	20	26	46
97	27	31	58
98.3	9	5	14
Total	202	150	352

2009/5/5

9

銜接性試驗評估之辦理方式

申請新藥查驗登記/試驗數據能否銜接之考量

申請銜接性
試驗評估

銜接性試驗評估申請案件：新台幣15,000元

無需執行銜接性試驗

需執行銜接性試驗

執行銜接性試驗

2009/5/5

10

何時提出銜接性試驗評估最為恰當

- ✓法規規定申請銜接性試驗評估之時間點：
 - 查驗登記前、同時
- ✓關鍵為：何時完成BDP?有足夠的CCDP
- ✓若CCDP已完整，但裡面沒有BDP，或還在研發中(CCDP還不完整)，則應該儘快考慮加速進行bridging study方面之研究。

2009/5/5

11

申請銜接性試驗評估須檢附資料 (查檢表)

- ✓藥品於各國之臨床試驗現況
- ✓新藥查驗登記申請(NDA)專家報告或主持人手冊
- ✓亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料
- ✓亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較
- ✓自我評估—依ICH E5藥品之族群敏感性
- ✓藥品上市後之安全性資料
- ✓自我總結評估

2009/5/5

12

自我評估重點

- ✓藥品之族群因素敏感性
- ✓流行病學現象之差異
- ✓類似藥品的臨床使用經驗
- ✓其他重要族群敏感性因素
- ✓總結評估其臨床意義與風險效益

2009/5/5

13

執行銜接性試驗評估之考量重點

- ✓鼓勵在國內執行早期或全球性臨床試驗（Early Phase or Global Clinical Trials）
- ✓符合我國法規要求之非臨床及臨床資料
- ✓我國族群臨床資料
- ✓內因性及外因性族群差異
- ✓臨床上安全性與有效性之差異
- ✓相似之濃度（劑量）--反應關係
- ✓可推算劑量或安全療效之PK/PD資料

2009/5/5

14

不准免除銜接性試驗案之原因分析

2009/5/5

15

藥動/藥效資料缺失

- ✓ 無亞洲族藥動藥效資料或亞洲族群藥動藥效資料不
- ✓ 無法評估內因性因子是否具族群差異
- ✓ 無檢附人體藥動藥效資料
- ✓ 藥動資料顯示東西方人具種族差異性
- ✓ 呈現Non-linear PK
- ✓ 為Narrow therapeutic dose range
- ✓ 低生體可用率及高個體差異
- ✓ 代謝途徑/代謝酵素與排除方式不明
- ✓ 藥物交互作用與食物交互作用不明

2009/5/5

16

臨床資料缺失

- ✓ 無亞洲族群療效安全性資料或資料不足, 無法評估人種差異
- ✓ 臨床試驗中亞洲人數很少或比例極低
- ✓ 臨床試驗報告結果無法證明宣稱之適應症
(e.g. phase II trial report, 檢附不同劑量/適應症 trial report, 選用不當endpoint, 收集多個不同trial design result 等無法評估分析)
- ✓ 致病機轉或流行病學資料東西方人不同
- ✓ 氣候, 地理環境對疾病的影響東西方人有差異
- ✓ 嚴重副作用或併發症產生
- ✓ High grade AE 發生的比例在東西方人有差異
- ✓ 長期使用的有效性與安全性資料不足

2009/5/5

17

臨床資料缺失 (續)

- ✓ 屬新機轉或投予途徑特殊之亞洲族群安全療效性資料不足
- ✓ Dose-response 資料不明確 (如高低劑量反應曲線沒有顯著差異)
- ✓ 不同劑型劑量轉換不明
- ✓ 國人之劑量選用原則不明 (e.g. 始起劑量, 理想治療劑量)
- ✓ 未說明對特殊族群(如肝/腎功能不全病人)是否須調整劑量

2009/5/5

18

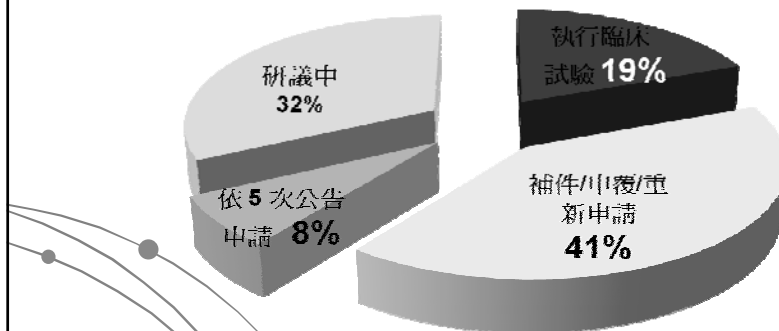
用法用量的考量

- ✓ 宣稱之用法用量/副作用/藥物交互作用已有種族差異性。
- ✓ 宣稱之用法用量與國內現行使用方式有差異。
- ✓ 建議使用劑量範圍內呈現非線性藥動學。
- ✓ 缺乏國人的起始劑量或最適當(最低有效)治療劑量。
- ✓ 較低的劑量是否有效? 安全性較佳?
- ✓ 劑量越高療效有無增加? 副作用發生的比例是否隨劑量增加而增加?
- ✓ 其他廠牌相同成分不同劑量範圍藥品,如何轉換為同一劑量使用?
- ✓ 對特殊族群(如肝/腎功能不全病人)是否須調整劑量?
- ✓ 劑型設計為biconvex unscored tablet, 不便剝半使用, 起始劑量如要減半服用, 如何克服?

2009/5/5

19

未免除案件後續追蹤 (2005 ~ 2007)



2009/5/5

20

不能免除銜接性試驗，則後續應如何規劃？

- ✓ 依據評估結果及相關規定，擬定適當之銜接性試驗計畫送署審查。
- ✓ 如已於國內執行有意義的臨床試驗，可評估其試驗結果是否能充分回應銜接性試驗評估之疑慮。
- ✓ 針對不准免除之函文內容提出更新的、有效的相關資訊作具體回應，進行補件、申覆或重新送件。

2009/5/5

21

銜接性試驗制度修訂現況

- ✓ Ethnic Group-2000 APEC
- ✓ 修訂銜接性試驗評估（BSE）制度專案小組會議
- ✓ 修訂藥品查驗登記審查準則二十二條之一
- ✓ 98年2月15日起停止適用本署歷年五次免除國內臨床試驗相關公告

2009/5/5

22

Ethnic Group-2000 APEC

Network of Pharmaceutical Regulatory Science-Joint Research Project on
Bridging Study

- Not defined by “race”, or “citizenship”
- Defined by “Drug characteristics” and “Target patient population”
- Epidemiology: incidence, etiology, nature course, prognosis, response to other medications with similar mechanism

2009/5/5

23

Working Definition of Ethnic Sensitivity for ICH-E5

$$D \times I = C$$

D : Drug Characteristics

I : Epidemiology of “Indication”

C : Clinical impact based on risk –
benefit approach

(presented in ICH5, 2000)

2009/5/5

24

修訂銜接性試驗評估制度專案小組會議

建議：

- 一. 建議將NDA前BSE限制在New Molecular Entities (NME)。
- 二. NDA時如發現NME以外申請案，實有Bridging issue 者再另分案。
- 三. 建議廢除過去所有免除國內臨床試驗公告，NME一體作BSE。
- 四. 支持現行沒有足夠資料者不能免除銜接性試驗的作法。
- 五. FDA、EMA、PMDA已核准之NME，如有重要post-market commitment者，不應核准免除銜接性試驗或進行銜接性試驗評估。
- 六. 銜接性試驗基準中，對接受國外臨床資料之族群因素考量中「完整臨床數據資料」定義完整，對追加臨床試驗之要求合理。
- 七. 評估國外臨床數據以外推至我國族群思慮周嚴，依此原則應可合理有效避免資源浪費。

2009/5/5

25

藥品查驗登記審查準則二十二條之一

98.2.13衛署藥字第0980303366號令發布施行

下列藥品應申請銜接性試驗評估：

- 一、新成分新藥。
- 二、其他經中央衛生主管機關公告應申請銜接性試驗評估之藥品。

前項以外之藥品，廠商得自行決定是否申請銜接性試驗評估。如未申請銜接性試驗評估而逕行申請查驗登記，經中央衛生主管機關審查認為有必要者，仍應執行銜接性試驗。

申請銜接性試驗評估，應填具銜接性試驗評估查檢表，並檢附藥品之完整臨床試驗數據資料（complete clinical data package），且宜含亞洲人種資料。銜接性試驗評估，得於查驗登記前提出申請、或與查驗登記申請案同時申請。

2009/5/5

26

藥品查驗登記審查準則二十二條之一 (續)

98.2.13衛署藥字第0980303366號令發布施行

經中央衛生主管機關評估認定得免除銜接性試驗者，其查驗登記申請案，得免附銜接性試驗資料。但其藥品之療效與安全性，仍應有充足之臨床試驗資料為依據。

如經評估認定不得免除銜接性試驗者，申請人應依評估結果，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，申請人應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。

於國內完成銜接性試驗並經本署核准之新藥，自發證日起五年內，凡製造或輸入相同成分、劑型、劑量之學名藥廠商，除依現行規定檢附資料外，應另檢附與申請新藥查驗登記且經本署首先核發許可證廠商相同標準之國內銜接性試驗報告。

➡ 98年2月15日起停止適用本署歷年五次免除國內臨床試驗相關公告

2009/5/5

27

設計全球性研究計畫需考慮幾項基本議題

ICH E5 Q&A

- ✓病患及疾病狀況之定義及診斷
- ✓對照組的選擇
- ✓區域性之藥物療效指標及療效選項變數
- ✓安全性評估的方法
- ✓醫療行為
- ✓試驗期間
- ✓區域性常被併用之藥物
- ✓受試者疾病嚴重度分佈
- ✓劑量與用法的相似度。

建議即早與法規機關諮詢與討論，以確定所提議的全球性試驗是否符合當地之要求。包括資料數據庫的足夠完整性和銜接性試驗的需要性。

2009/5/5

28

建議事項

- ✓ 用法用量為目前 BSE / NDA 評估審查的重點之一,宜準備相關資料說明國人最適當(最低有效)治療劑量。
- ✓ 執行國內銜接性試驗將有助了解藥品在不同的族群是否會有差異,依試驗的結果了解藥品特性與提供國內外醫師處方之參考依據,增進病人服藥的安全。
- ✓ 新藥臨床試驗階段 (phase I / phase II / phase III) 建議及早將族群敏感性因素納入考量,鼓勵將我國族群納入臨床試驗。
- ✓ 藥品完整臨床試驗數據 complete clinical data package, CCDP), 含亞洲人種資料, 建議儘早申請銜接性試驗評估。

2009/5/5

29

銜接性試驗的影響

- ✓ 病人：可即早使用安全有效新藥
- ✓ 廠商：保有專利期，回收投資
- ✓ 審查：獲取重要人種相關資料
- ✓ 醫師：執行有意義銜接性試驗

2009/5/5

30

☞ Thanks for your attention ☞

2009/5/5

31